

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Dunia kesehatan di dalam beberapa tahun terakhir merasa tertantang dengan adanya dua kejadian epidemik yang sering terjadi bersamaan dan sulit dipisahkan mekanisme terjadinya karena sering berkaitan antara satu dengan yang lain, yaitu penyakit jantung dan penyakit ginjal. Munculnya kedua permasalahan kesehatan secara bersamaan ini sering disebut dengan Sindroma Kardiorenal

(SKR).¹ Penyakit jantung koroner merupakan penyebab dua per tiga dari seluruh penyakit yang berkaitan dengan kematian akibat jantung di negara barat.² Di Indonesia, khususnya Sumatra Barat, merupakan provinsi dengan prevalensi penyakit jantung tertinggi ke empat.³ Berdasarkan data penelitian oleh Anggita (2016), data penderita Sindrom Koroner Akut (SKA) terutama yang berusia ≤ 45 tahun yang dirawat di RSUP M. Djamil Padang semakin meningkat dalam tiga tahun yakni dari 2011 hingga 2013 dengan berbagai faktor risiko yang berperan.⁴ Sehingga kedepannya diperkirakan kejadian gagal jantung terutama SKA bisa semakin meningkat, begitu juga dengan sindroma kardiorenal.

Pada awalnya *The National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI), di Amerika, membentuk grup kerja "*Cardio-Renal Connections*", mengajukan definisi sederhana tentang sindroma kardiorenal (SKR) pada tahun 2004. SKR didefinisikan sebagai penurunan fungsi ginjal yang menyebabkan penurunan fungsi jantung. Definisi ini tidak dapat menjelaskan semua bentuk korelasi antar organ ginjal-jantung.⁵ Definisi SKR yang dikemukakan dan disetujui oleh berbagai ahli yang hadir di konferensi *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI)

tahun 2008 merupakan suatu keadaan dimana gangguan fungsi ginjal baik akut maupun kronik yang menyebabkan gangguan fungsi jantung atau gangguan fungsi jantung baik akut maupun kronik yang menyebabkan gangguan fungsi ginjal.^{1,6}

Mekanisme terjadinya kondisi ini bersifat kompleks dan multifaktorial.^{6,7}

Adanya kejadian perburukan akut dari fungsi jantung yang akhirnya menyebabkan terjadinya Gangguan Ginjal Akut (GgGA) atau disfungsi renal ataupun sebaliknya akan semakin meningkatkan mortalitas dan morbiditas, meningkatkan risiko stroke, masa rawat inap yang panjang, dan peningkatan kejadian readmisi.⁸

Sindroma kardiorenal memiliki lima sub tipe yakni tipe 1 (*acute cardiorenal*), tipe 2 (*chronic cardiorenal*), tipe 3 (*acute renocardiac*), tipe 4 (*chronic renocardiac*) dan tipe 5 (*secondary cardiorenal*).⁶ Sindroma kardiorenal tipe 1 (*acute cardiorenal*) merupakan tipe SKR yang paling sering muncul. Studi oleh HR Shah (2016), menemukan bahwa 50 pasien yang dirawat di ICU dengan SKR, mayoritas merupakan SKR tipe 1 (46%), tipe 2 (22%), tipe 4 (6%), tipe 5 (6%) dan tidak ditemukan SKR tipe 3.¹

Sindroma Kardiorenal tipe 1 didefinisikan sebagai keadaan dimana terjadi perburukan akut fungsi jantung menyebabkan terjadinya gangguan ginjal akut (GgGA).⁶ *Acute Heart Failure* (AHF) merupakan kejadian gagal jantung yang mempunyai onset cepat dan mendadak atau perburukan gejala dan tanda dari gagal jantung yang telah ada.⁹ Kejadian *acute heart failure* yang berkontribusi terhadap kejadian GgGA dapat berupa Sindrom Koroner Akut (SKA), *Acute Decompensated Heart Failure* (ADHF), syok kardiogenik, dan pembedahan jantung. Kejadian-kejadian tersebut bisa muncul kapanpun, tetapi biasanya di saat-saat awal.⁸

Pada pasien SKA, adanya GgGA memperburuk prognosis pasien, seperti yang dikemukakan pada penelitian kohort oleh Gonzalez *et al* (2016). Penelitian tersebut menyebutkan bahwa dari 1912 kasus Sindrom Koroner Akut (SKA) yang didata, lebih dari setengahnya (56,6%) selama dirawat inap menderita sindroma kardiorenal tipe I.¹⁰ Eren *et al* (2012) menyebutkan dalam studi kohort retrospektifnya, dari 289 pasien dengan SKA dan ADHF yang dirawat, 71 pasien mengalami GgGA, dimana pasien SKA yang mengalami GgGA sebanyak 50,7% dan pasien ADHF yang mengalami GgGA 49,2%.¹¹

Sindrom Koroner Akut (SKA) merupakan spektrum kejadian iskemik miokard yang terdiri dari angina tidak stabil (*Unstable Angina*), infark miokard non-ST elevasi (NSTEMI) dan infark miokard dengan ST-elevasi (STEMI).¹² Marenzi (2013) mengemukakan dalam penelitiannya bahwa GgGA merupakan komplikasi yang sering terjadi pada SKA, dimana dari 3.210 pasien dengan SKA, 409 pasien mengalami GgGA dan semakin tinggi derajat GgGA berkaitan dengan semakin tingginya angka morbiditas dan mortalitas pasien.¹³ Beberapa mekanisme yang menyebabkan terjadinya GgGA pada SKA yang telah diteliti sebelumnya antara lain inflamasi dan *immune signaling*, mekanisme hormonal, hemodinamik dan faktor antropometri. Ortega-Hernández *et al* (2017) mengemukakan dalam penelitiannya bahwa faktor inflamasi dan komponen-komponennya yang paling berperan dalam terjadinya perburukan fungsi ginjal pada SKA.¹⁴

Angka laju filtrasi glomerulus (LFG) merupakan salah satu prediktor kuat dalam menentukan mortalitas pasien jantung dibandingkan ejeksi fraksi ventrikel kiri atau kelas fungsional NYHA. Dimana peningkatan kreatinin serum saat mulai dirawat inap dan perburukan kreatinin selama perawatan memprediksi terjadinya

perubahan nilai kreatinin < 0,3 mg/dl diasosiasikan dengan peningkatan mortalitas dan masa rawat inap yang memanjang.^{15,16,17}

Bahkan

perubahan nilai kreatinin < 0,3 mg/dl diasosiasikan dengan peningkatan mortalitas dan masa rawat inap yang memanjang.^{15,18}

Diagnosis menegaskan GgGA pada SKR tipe 1 berdasarkan *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) yang merujuk pada *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) 2012 adalah memakai kriteria RIFLE atau AKIN.

Menurut kriteria AKIN, GgGA pada SKR tipe 1 ditandai dengan peningkatan

serum kreatinin lebih dari 0,3 mg/dl.^{6,8,19} Seiring perkembangan ilmu

pengetahuan, GgGA pada gagal jantung akut mulai dideteksi lebih awal melalui pemeriksaan biomarker, misalnya *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*

(NGAL) dan Cystatin C (CysC).⁸

Forman *et al* (2004) melaporkan terjadinya perburukan fungsi ginjal pada 1.004 pasien yang dirawat oleh karena gagal jantung akut. Kriteria perburukan fungsi ginjal adalah kenaikan kadar kreatinin serum ≥ 0.3 mg/dl bila dibandingkan

dengan kadar awal.¹⁷ Smith *et al* (2006) mengadakan meta-analisis dan *review*,

mereka melaporkan bahwa dari 80.098 pasien dirawat karena gagal jantung didapatkan 63% diantaranya mengalami perburukan fungsi ginjal, Tingkat perburukan fungsi ginjal sebanding dengan peningkatan angka kematian. Untuk setiap kenaikan kadar kreatinin serum sebesar 0,5 mg/dl terjadi peningkatan angka

kematian sebesar 15%.²⁰

Kemampuan filtrasi ginjal diekspresikan sebagai laju filtrasi glomerulus (LFG) yang secara klasik diestimasi menggunakan parameter kreatinin serum. Namun, LFG tidak secara keseluruhan mewakili fungsi ginjal yang juga meliputi permeabilitas glomerulus dan fungsi tubular, serta sebagai tambahan termasuk

metabolisme vitamin D dan produksi eritropoetin. Oleh sebab itu, beberapa biomarker selain kadar kreatinin telah dipakai dalam mengestimasi fungsi ginjal.²¹ Beberapa biomarker yang dipakai dalam mendeteksi gangguan ginjal antara lain adalah *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL), Cystatin C (Cys C), *Kidney Injury Molecule 1* (KIM 1), *N-asetil-b-(D) glucosaminidase*, Interleukin-18 (IL-18) dan *Bioimpedance vector analysis* (BIVA).⁶

NGAL yang merupakan salah satu penanda awal iskemik ginjal ataupun kerusakan karena nefrotoksik dan dapat dideteksi kadarnya melalui darah dan urin sesaat sesudah terjadi GgGA.^{22,23} *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) adalah suatu glikoprotein dengan berat molekul berukuran 25-kDa yang termasuk superfamili lipocalin yang disintesis di dalam sumsum tulang saat proses maturasi granulosit.²⁴ *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) juga disebut dengan *human neutrophil lipocalin*, lipocalin-2, siderocalin, 24p3 atau LCN2. NGAL yang disekresi oleh tubulus ginjal sebagai biomarker spesifik yang mendeteksi segera terjadinya GgGA pada kondisi-kondisi tertentu, seperti pembedahan jantung, pemberian zat kontras, pasien emergensi dan pasien-pasien kritis lainnya.²⁵ Peningkatan NGAL juga terjadi lebih dahulu pada 24-48 jam sebelum peningkatan serum kreatinin.²⁶ Dalam penelitian terbaru, pengukuran tunggal dari NGAL dari urin bisa mendeteksi GgGA, dengan sensitivitas dan spesifisitas 90 dan 99. NGAL digunakan sebagai penanda awal *Worsening Renal Failure* (WRF) selama pengobatan ADHF.²⁷

Pada penelitian sebelumnya mengenai peran NGAL dalam memprediksi penurunan atau perburukan fungsi ginjal maupun mortalitas pada pasien dengan gagal jantung akut memberikan kesimpulan yang berbeda-beda. Suatu studi

prospektif kohort di Belgia menyimpulkan bahwa kadar serum NGAL awal ≥ 140 ng/mL pada pasien *Acute Decompensated Heart Failure* (ADHF) meningkatkan perburukan fungsi ginjal sebesar 7,4 kali lipat dengan sensitifitas sebesar 86% dan spesifisitas 54%.^{22,23} Studi prospektif lain di Portugal menyatakan bahwa serum NGAL merupakan prediktor mortalitas jangka pendek pada pasien dengan gagal jantung akut dimana serum NGAL yang tinggi berhubungan dengan peningkatan risiko kematian pada pasien gagal jantung akut hingga sebesar 2,7 kali.²⁴

Saat ini penanda endogen yang paling sering digunakan adalah kreatinin serum, baik sendiri maupun dikombinasikan dengan urine tampung 24 jam untuk menentukan bersih kreatinin. Beberapa faktor dapat mempengaruhi ketepatan penggunaan kreatinin untuk uji fungsi ginjal, seperti ketelitian dalam mengukur jumlah urine 24 jam, pengaruh massa otot terhadap produksi kreatinin endogen, asupan daging, aktivitas fisik, adanya sekresi kreatinin di tubulus ginjal, pengaruh obat-obatan, dan masalah analitik metode pemeriksaan kreatinin.^{28,29}

Berbagai kekurangan kreatinin membuat para ahli mengembangkan penelitian untuk mencari penanda endogen yang lebih akurat dalam mengukur LFG. Beberapa protein dengan berat molekul rendah telah diteliti sebagai penanda LFG, dan salah satunya adalah Cystatin C (CysC) yang ditemukan di berbagai cairan tubuh manusia. Berbagai penelitian melaporkan bahwa pemeriksaan CysC serum atau plasma lebih baik dari kreatinin sebagai penanda LFG.³⁰ Cystatin C merupakan proteinase inhibitor endogen dengan berat molekul 13-kDa yang diproduksi sel-sel yang berinti, difiltrasi oleh glomerulus, direabsorpsi dan dikatabolisme penuh di tubulus renal dan tidak disekresi di urine jika tidak terjadi kerusakan tubulus renal. CysC bisa dideteksi di serum dan urine. Kadarnya tidak

dipengaruhi oleh usia, ras, massa otot, terapi steroid, infeksi, penyakit hati atau inflamasi. Sehingga CysC direkomendasikan juga untuk mendeteksi perubahan dini pada LFG sebagai biomarker GgGA.³¹

Studi-studi yang menilai peran NGAL dan Cystatin C dibandingkan dengan kreatinin serum pada populasi pasien dengan SKR tipe 1 yang disebabkan oleh SKA masih jarang dan masih terdapat perbedaan pendapat mengenai biomarker yang lebih baik digunakan dalam mendeteksi dini GgGA pada SKA. Sehingga, berdasarkan uraian tersebut, peneliti menjadi tertarik melakukan penelitian mengenai nilai diagnostik kadar *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL), Cystatin C dan kreatinin serum pada pasien SKR tipe 1.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah nilai diagnostik *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL) dan Cystatin C dalam mendeteksi sindroma kardioresenal tipe 1 pada Sindrom Koroner Akut?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui nilai diagnostik *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL) dan Cystatin C terhadap kejadian sindroma kardioresenal tipe 1 pada Sindrom Koroner Akut berdasarkan waktu serangan.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui peningkatan kadar NGAL plasma, Cystatin C plasma dan kreatinin serum pada 24 jam, 48 jam dan 72 jam serangan SKA

2. Mengetahui kurva *receiver operating characteristic* (ROC) dan nilai *cut off point* NGAL dalam mendeteksi SKR Tipe 1 pada 24 jam, 48 jam dan 72 jam serangan SKA
3. Mengetahui nilai sensitivitas dan spesifisitas NGAL dalam mendeteksi SKR Tipe 1 pada 24 jam, 48 jam dan 72 jam serangan SKA
4. Mengetahui nilai duga positif dan nilai duga negatif NGAL dalam mendeteksi SKR Tipe 1 pada 24 jam, 48 jam dan 72 jam serangan SKA
5. Mengetahui kurva *receiver operating characteristic* (ROC) dan nilai *cut off point* Cystatin C dalam mendeteksi SKR Tipe 1 pada 24 jam, 48 jam dan 72 jam serangan SKA
6. Mengetahui nilai sensitivitas dan spesifisitas Cystatin C dalam mendeteksi SKR Tipe 1 pada 24 jam, 48 jam dan 72 jam serangan SKA
7. Mengetahui nilai duga positif dan nilai duga negatif Cystatin C dalam mendeteksi SKR Tipe 1 pada 24 jam, 48 jam dan 72 jam serangan SKA

1.4. Manfaat penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang kadar NGAL, cystatin C dan kreatinin serum dalam mendeteksi kejadian SKR tipe 1 pada sindrom koroner akut
2. Gangguan ginjal akut pada Sindrom Koroner Akut dapat didiagnosis lebih dini dengan memeriksa kadar NGAL dan Cystatin C plasma

